

# Gastro-intestinaler Stromatumor

Zwei Fallbeschreibungen

Literaturangaben

Prof.Dr.med Klaus Richter

[www.pathologie-richter.de](http://www.pathologie-richter.de)

eMail: [richter@pathologie-richter.de](mailto:richter@pathologie-richter.de)

# Gastrointestinaler Stromatumor (GIST)

## Definition der GIST:

Kit-positive mesenchymale spindelige, epitheloide oder pleomorphe Tumore.

Kit ist ein Stammzellrezeptor, der sich mit dem Antikörper CD117 darstellen läßt.

Das KIT-Gen kodiert einen Thyrosinkinase-Rezeptor für den growth factor (Stammzell-Faktor)

Mutationen in den Exons 9, 11 und 13 + liganden-unabhängige Faktoren können KIT-Gen aktivieren, die dann die Entstehung eines GIST bedingen

# **Gastrointestinaler Stromatumor (GIST)**

Epidemiologie :

- 10 – 20 Fälle / Mio. Einwohner
- kein Geschlechterunterschied
- generell bei älteren Patienten (50 –65 Jahre)

# Gastrointestinaler Stromatumor (GIST)

## Vorkommen

•Magen	60 - 70 %
•Dünndarm	20 – 30 %
•Colon/Rektum	5 %
•Oesophagus	<5 %
•Omentum/Mesenterium	<1 %

# Immunhistologisches und molekular-genetisches Verhalten der GISTs

1. 91% Kit-Expression (d.h. in 9% negativ !)
2. 100% Vimentin
3. 82% CD34
4. 18% SMA
5. 5% Desmin
6. Kit-Mutationen vorwiegend in spindelzelligen GISTs
7. PDGFRA-Mutationen vorwiegend in epitheloiden GISTs
8. In 9% Kit-negativen GISTs: 51 epitheloid (11 PDGFRA-Mutationen) und 11 spindelzellig

Mutationen in den Exons 9,11 und 13  
+ liganden-unabhängige Faktoren



KIT-Gen-Aktivierung



Das KIT-Gen kodiert Thyrosinkinase-Rezeptor  
für den growth factor (Stammzell-Faktor)



Dysregulation des geordneten Wachstums  
(„autonomes“ Wachstum)



Tumorbildung

# Gastrointestinale Stromatumore des Magens

1. 55% männlich
2. 45% weiblich
3. 2.7% vor 21. LJ
4. 9.1% vor 40. LJ
5. Durchschnittsalter 63 Jahre (8 – 93 Jahre)
6. Größe 0,5 cm – 44 cm
7. Häufigste Symptome: Blutung – unklare Oberbauchbeschwerden – Schmerzen
8. 12% Zufallsbefund
9. Prognose streng korreliert mit Tumorgröße und Mitoserate
10. Nur 2-3% der Tu >10cm + <5 Mitosen/50PHF metastasiert
11. Aber 86% der Tu >10cm + >5 Mitosen/50PHF metastasiert
12. Kit- und PDGFRA-induzierte Oncogenese
13. Intervall zwischen Erstdiagnose und Metastasen z.T. >20 Jahre –deshalb kontinuierliche Langzeitbeobachtung erforderlich
14. GISTs haben allgemein bessere Prognose als bisher vermutet (siehe 10.)

# Gastrointestinaler Stromatumor (GIST)

## Definition der GIST

Kit-positive mesenchymale spindelige, epitheloide oder pleomorphe Tumore.

Kit ist ein Stammzellrezeptor, der sich mit dem Antikörper CD117 darstellen lässt. Das KIT-Gen kodiert einen Thyrosinkinase-Rezeptor für den growth factor (Stammzell-Faktor)

Mutationen in den Exons 9,11 und 13 + liganden-unabhängige Faktoren können KIT-Gen aktivieren, die dann die Entstehung eines GIST bedingen



# Gastrointestinaler Stromatumor (GIST)

	Vimentin	CD117	CD34	S-100 Protein	SMA
GIST	+++	+++	+++	(+)	(+)

# Gastrointestinaler Stromatumor (GIST)

## Epidemiologie :

- 10 – 20 Fälle / Mio. Einwohner
- kein Geschlechterunterschied
- generell bei älteren Patienten (50 –65 Jahre)

# Gastrointestinaler Stromatumor (GIST)

## Vorkommen

•Magen	60 - 70 %
•Dünndarm	20 – 30 %
•Colon/Rektum	5 %
•Oesophagus	
<5 %	
•Omentum/Mesenterium	<1 %

# Gastrointestinaler Stromatumor (GIST)

	<b>Tumorgröße</b>	<b>Mitoserate</b>	<b>Proliferations- Index (Mib1)</b>
<b>Low risk</b>	<b>&lt; 5cm</b>	<b>&lt;10/50HPF</b>	<b>&lt; 4 %</b>
<b>Intermediate risk</b>	<b>Ca. 5 cm</b>	<b>Ca. 10/50HPF</b>	<b>4.6 – 6.3 %</b>
<b>High risk</b>	<b>&gt; 5cm</b>	<b>&gt;10/50HPF</b>	<b>&gt; 10 %</b>

# Gastrointestinaler Stromatumor (GIST)

	<b>Aggressives Wachstumsverhalten</b>
<b>Low risk</b>	<b>0 %</b>
<b>Intermediate risk</b>	<b>56 %</b>
<b>High risk</b>	<b>92 %</b>

# Weiblich

geboren 1970

(Erster Fall dieser Präsentation)

1. 3,5 cm großer spindelzelliger Weichteiltumor der Magenwand, glatt begrenzt und z. T. bis an Abtragungsfläche heranreichend
2. Immunhistologisch Negativität für c-kit (CD177), SMA, Desmin, CD34.
3. Positivität für S-100-Protein und Neurofilamente als Hinweis auf neurogene Differenzierung
4. Vorgang befand sich in der molekularpathologischen Abteilung einer deutschen Universität zur Prüfung der Exons für c-Kit und PDGFR
5. Unabhängig von letztlcher diagnostischer Zuordnung in jedem Fall sehr gute Prognose



SPITZENFABRIK

2004 12 23

24 25 26 27 28 29 30 31 32 33



SPITZENFABRIKAT

GELENKE OELEN

25

26

27

28

29

30

31

32

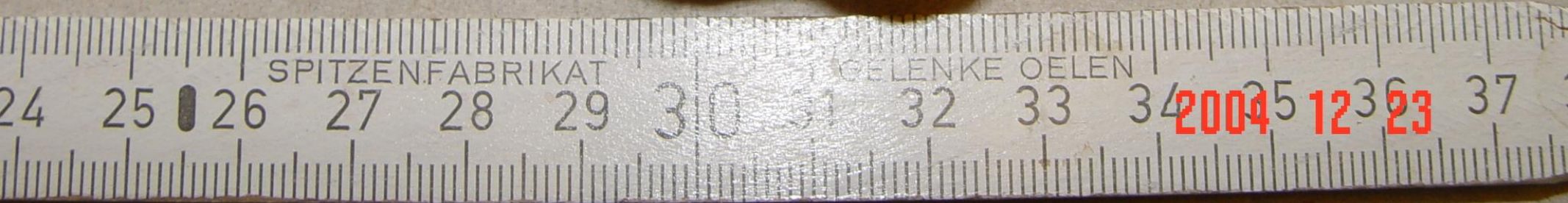
2004

12

23

35



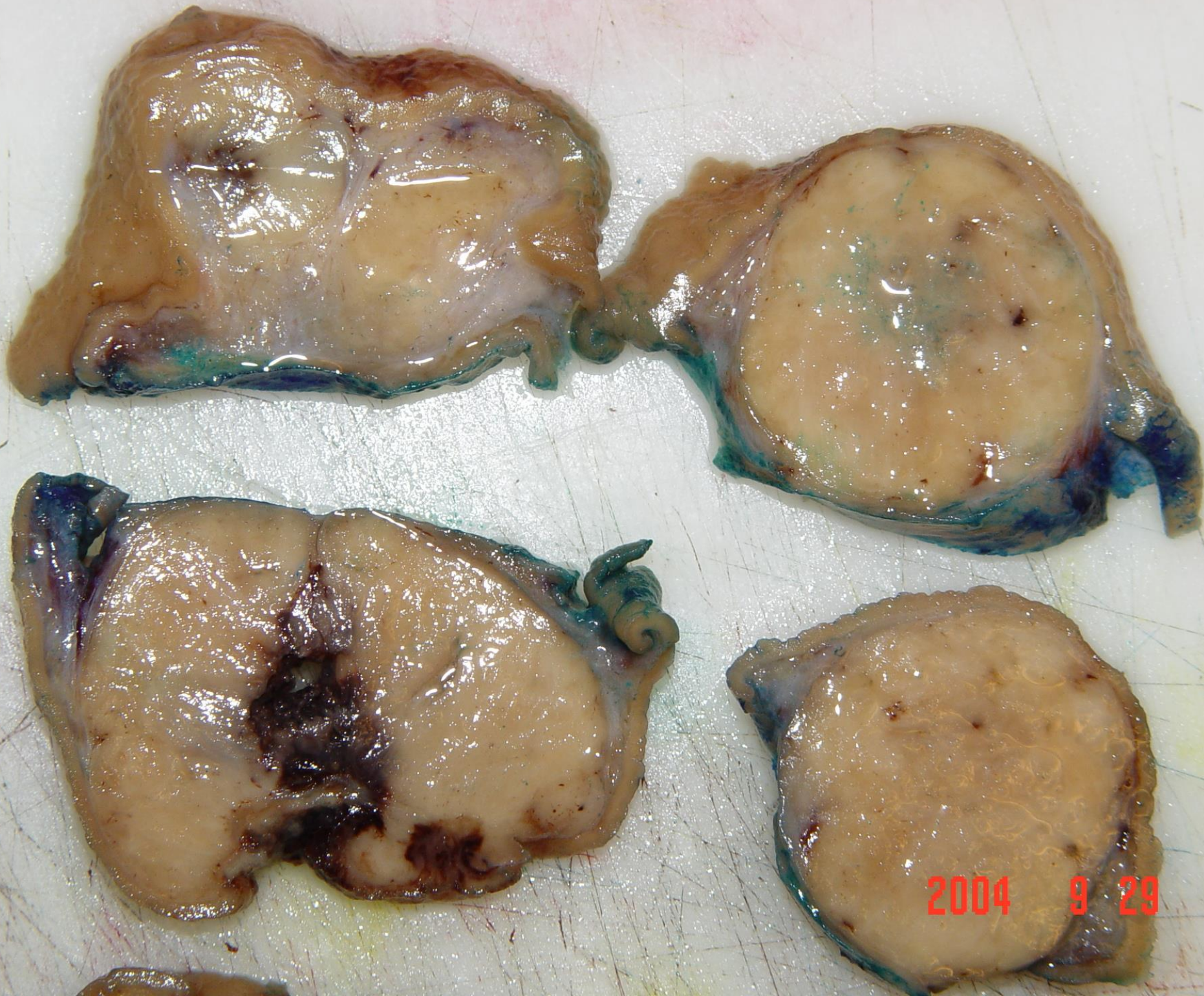


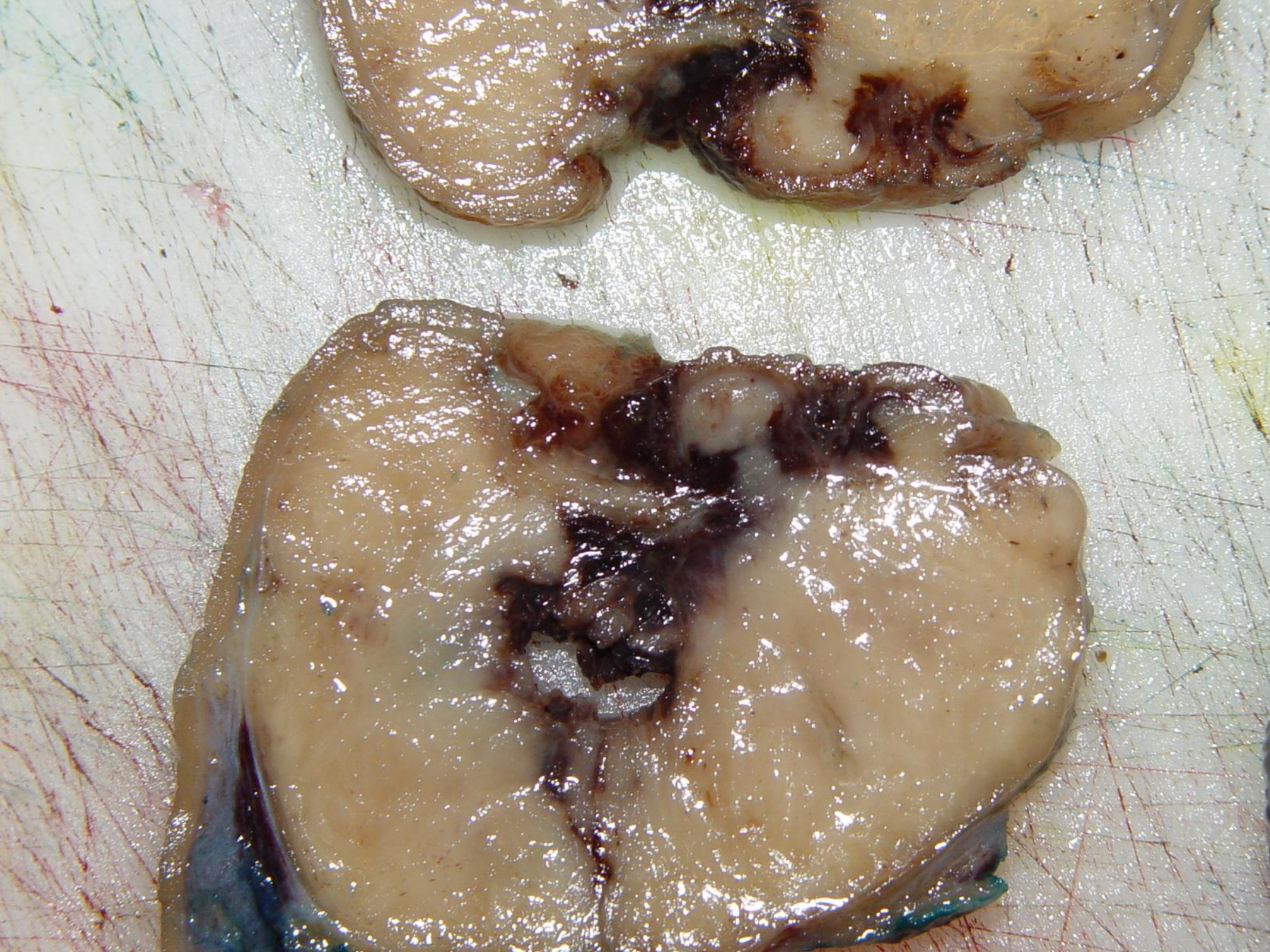


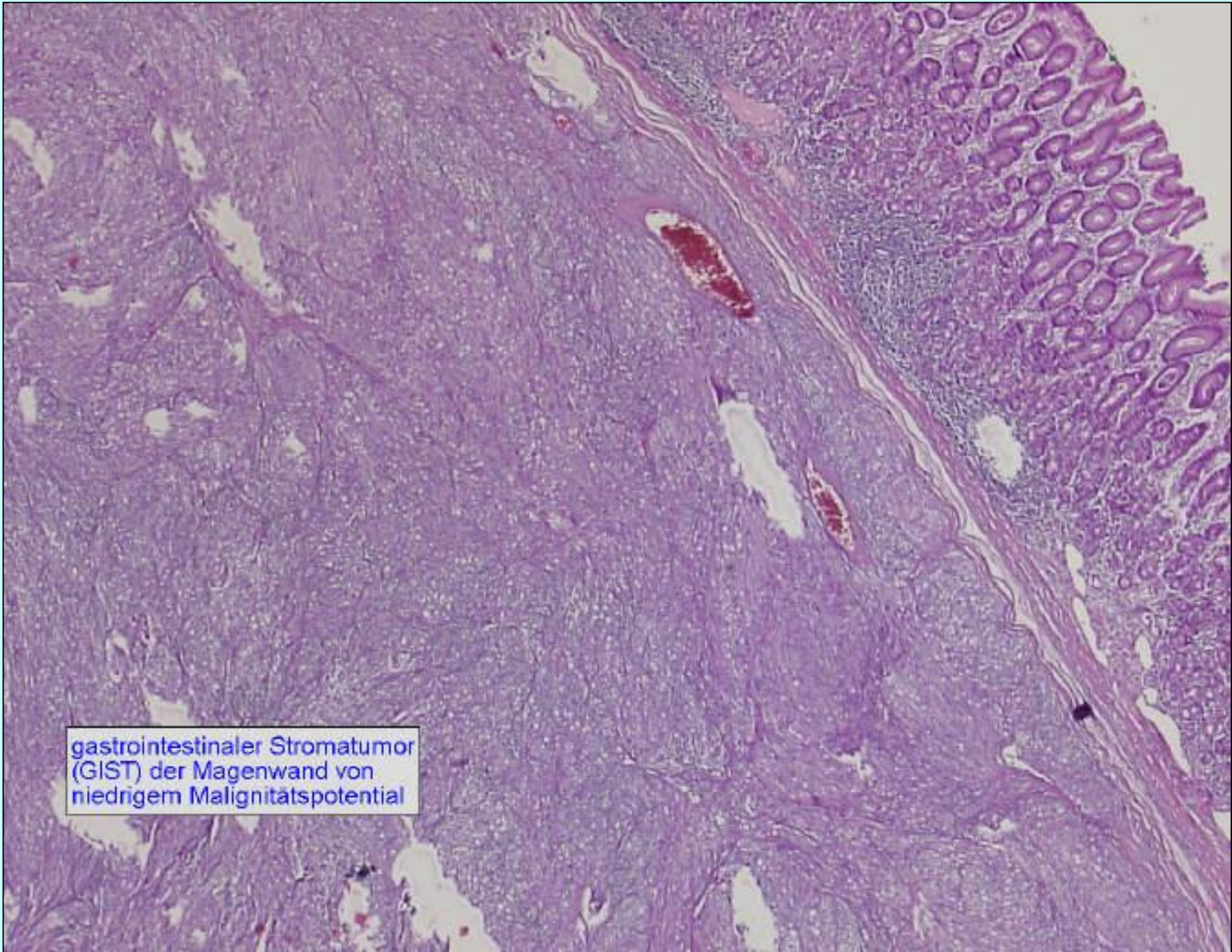
ZENFABRIKAT

27 28 29 30 31 32 33 34 35

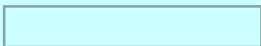
2004 12 23

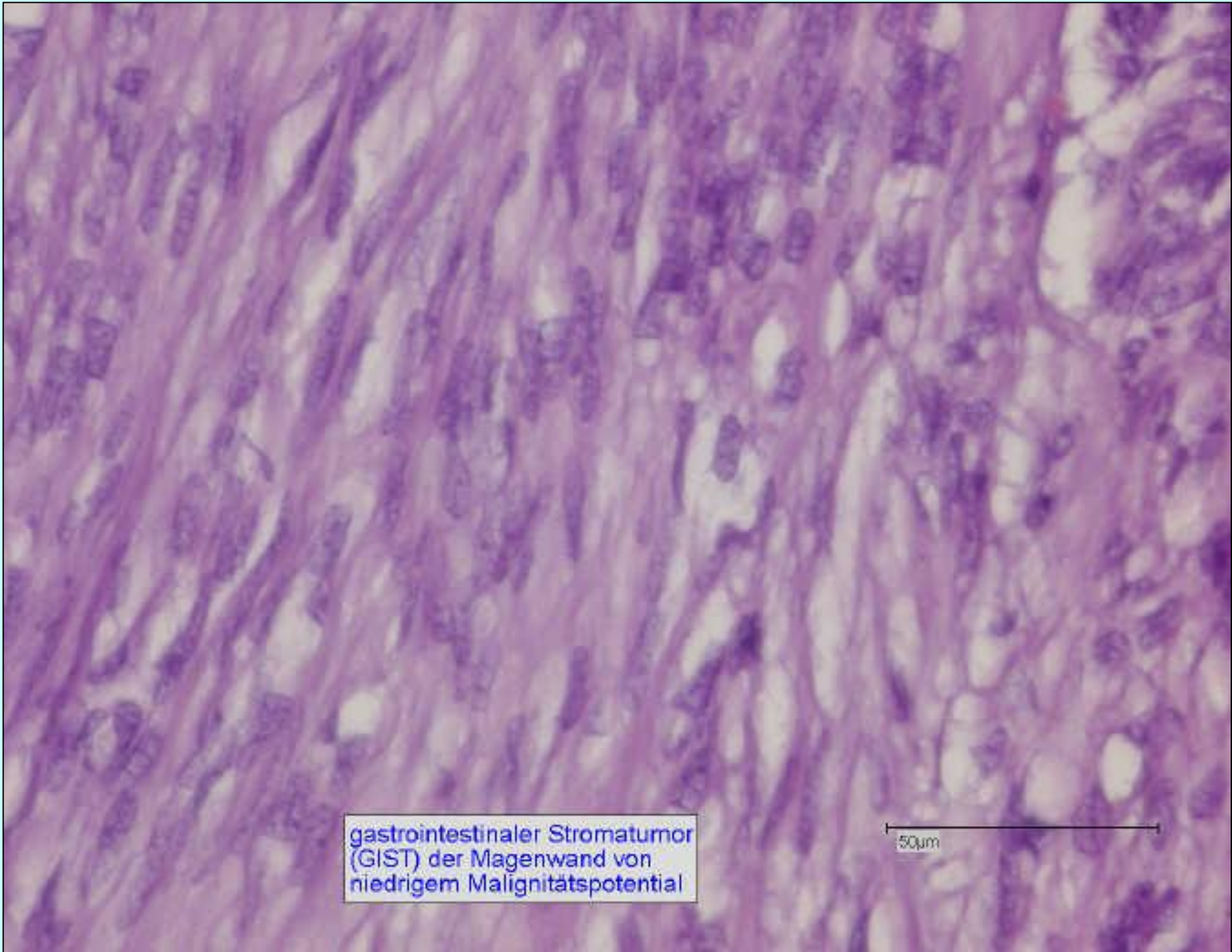






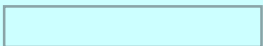
gastrointestinaler Stromatumor  
(GIST) der Magenwand von  
niedrigem Malignitätspotential

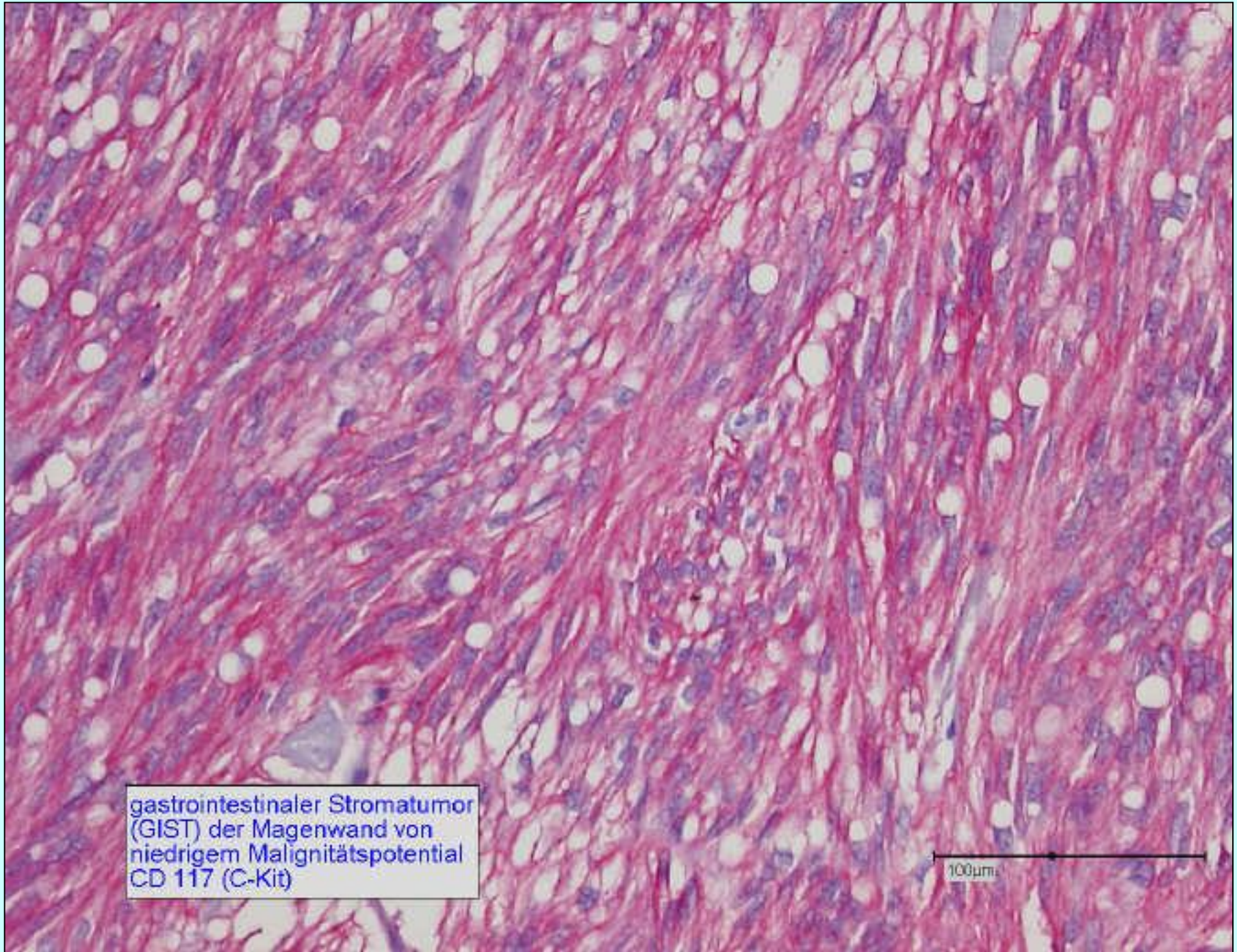




gastrointestinaler Stromatumor  
(GIST) der Magenwand von  
niedrigem Malignitätspotential

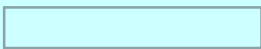
50µm

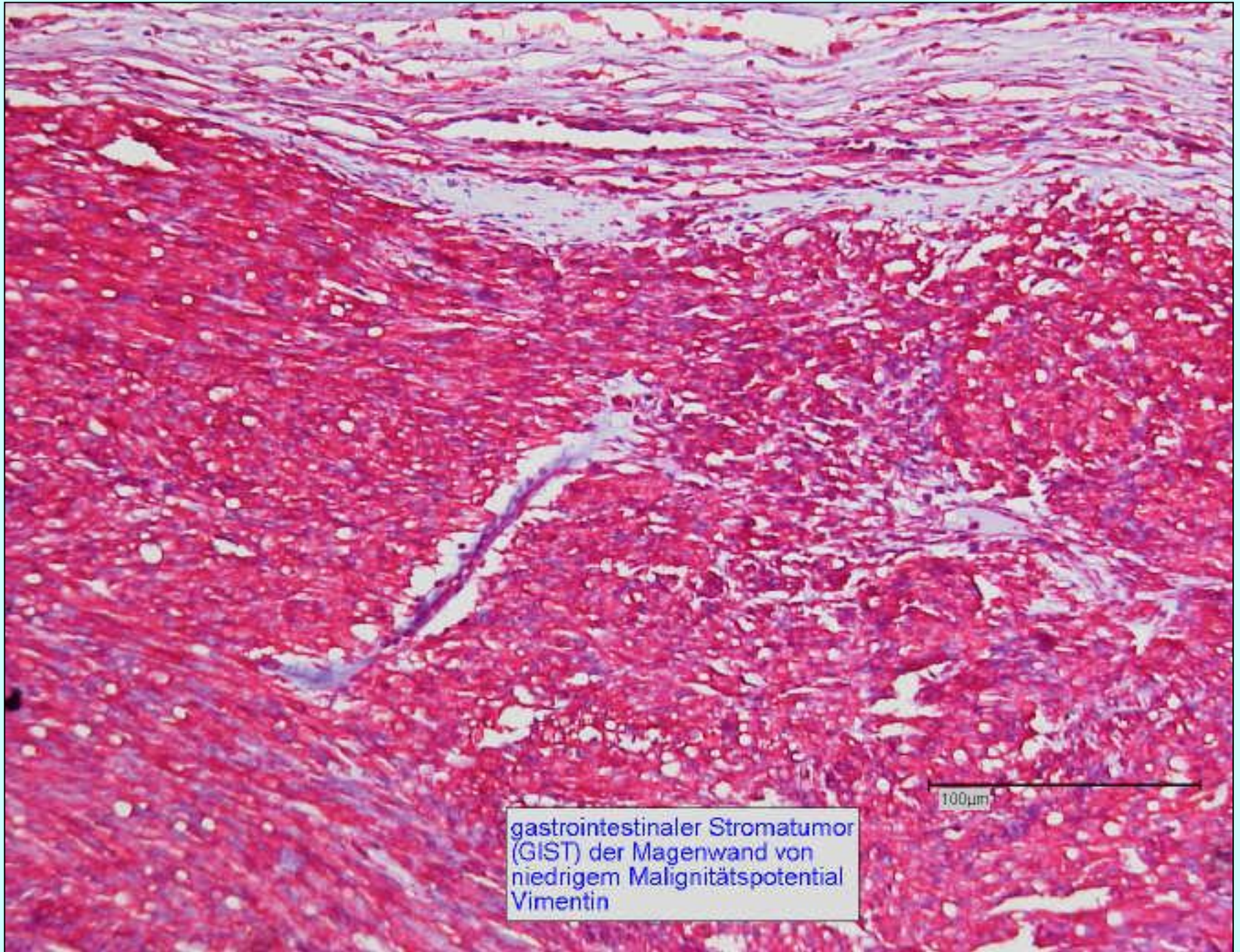




gastrointestinaler Stromatumor  
(GIST) der Magenwand von  
niedrigem Malignitätspotential  
CD 117 (C-Kit)

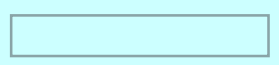
100µm



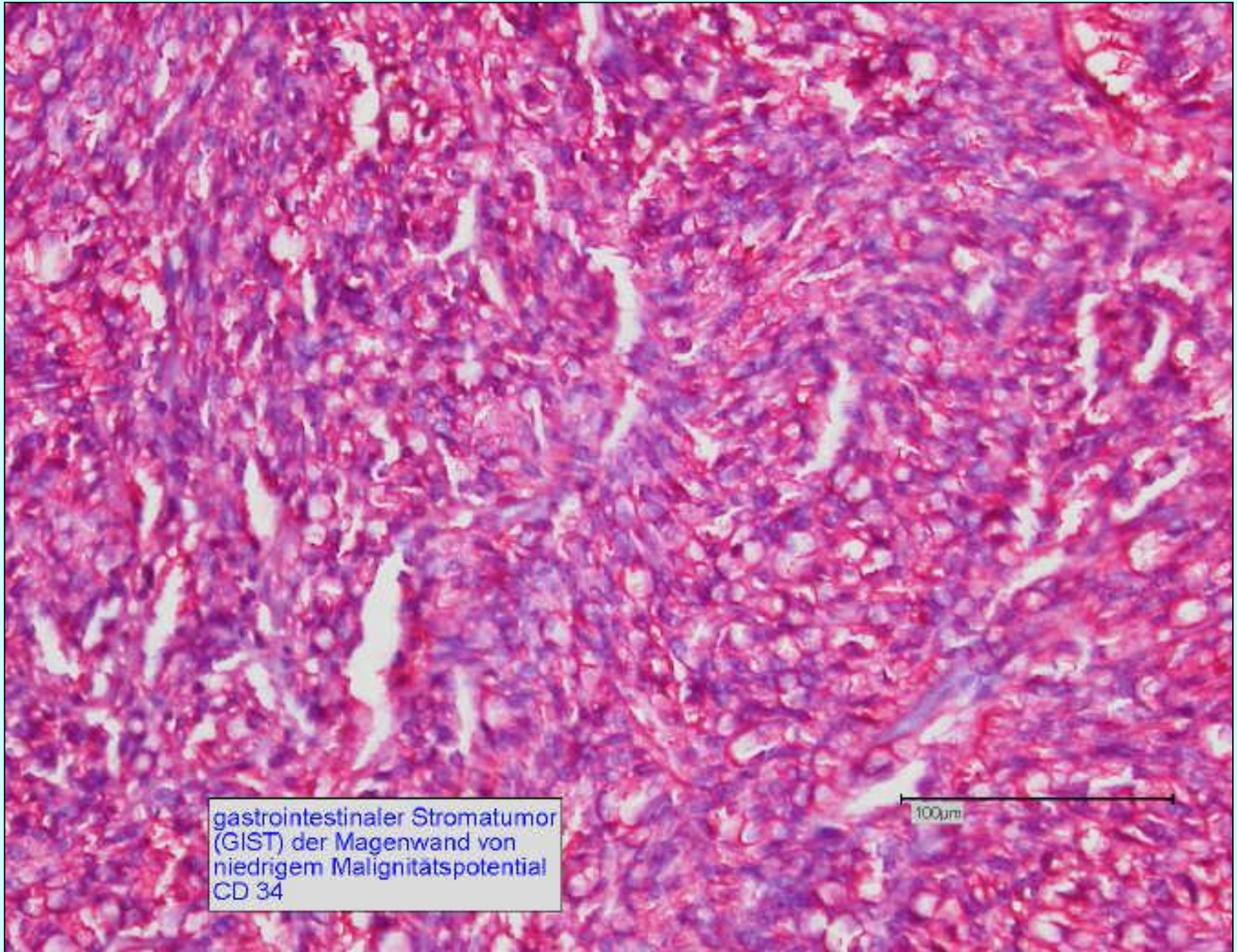


gastrointestinaler Stromatumor  
(GIST) der Magenwand von  
niedrigem Malignitätspotential  
Vimentin

100µm

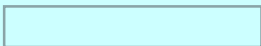


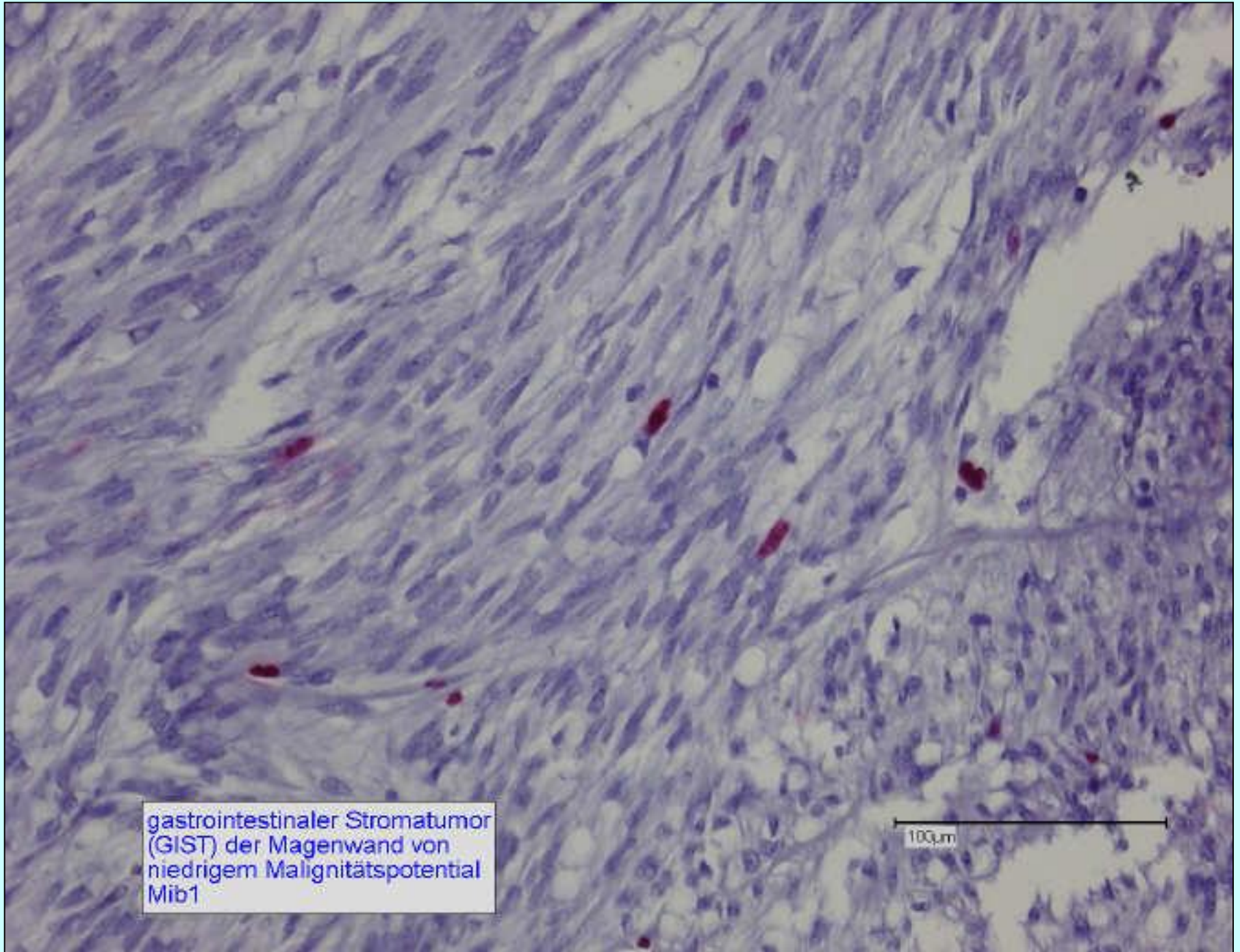




gastrointestinaler Stromatumor  
(GIST) der Magenwand von  
niedrigem Malignitätspotential  
CD 34

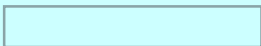
100µm

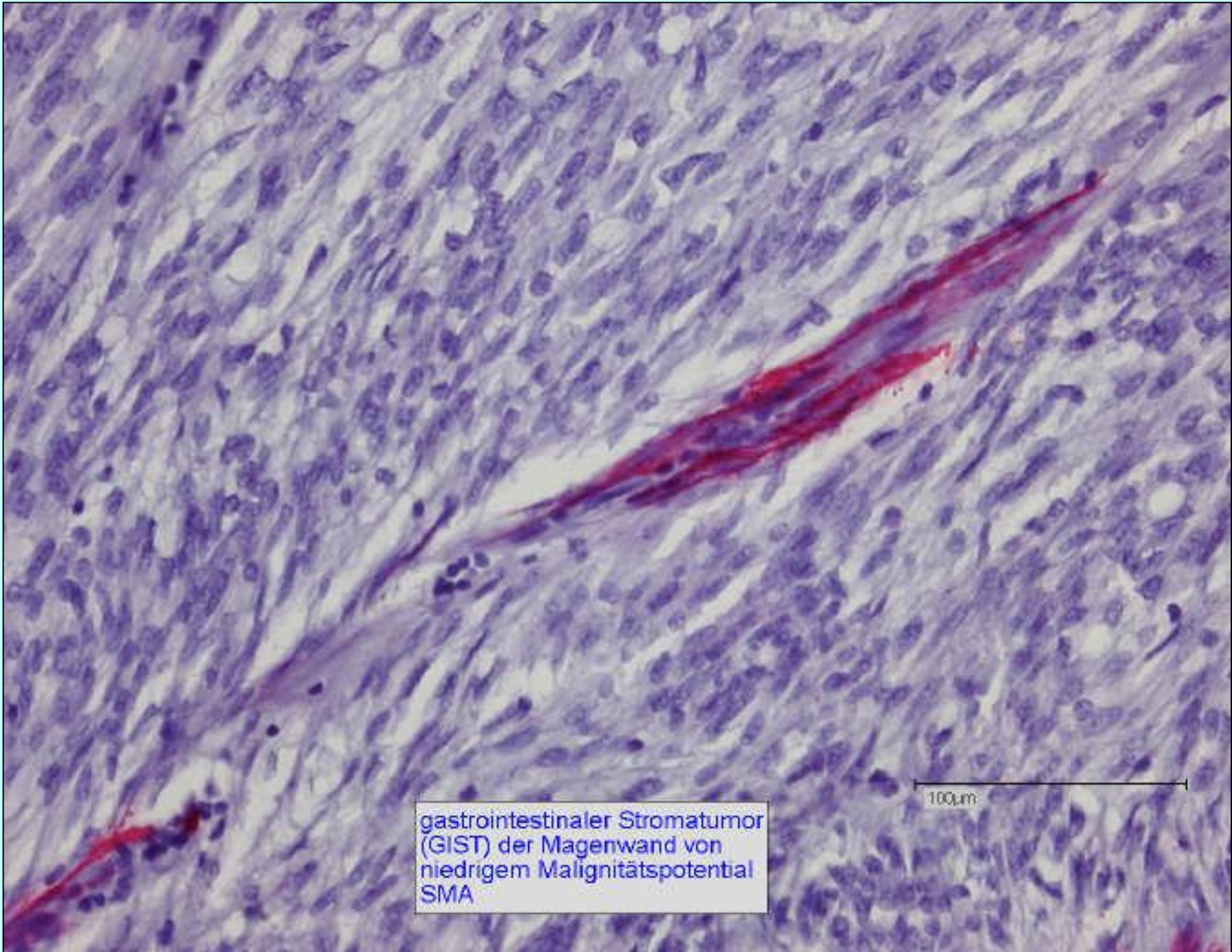




gastrointestinaler Stromatumor  
(GIST) der Magenwand von  
niedrigem Malignitätspotential  
Mib1

100µm





gastrointestinaler Stromatumor  
(GIST) der Magenwand von  
niedrigem Malignitätspotential  
SMA

100µm



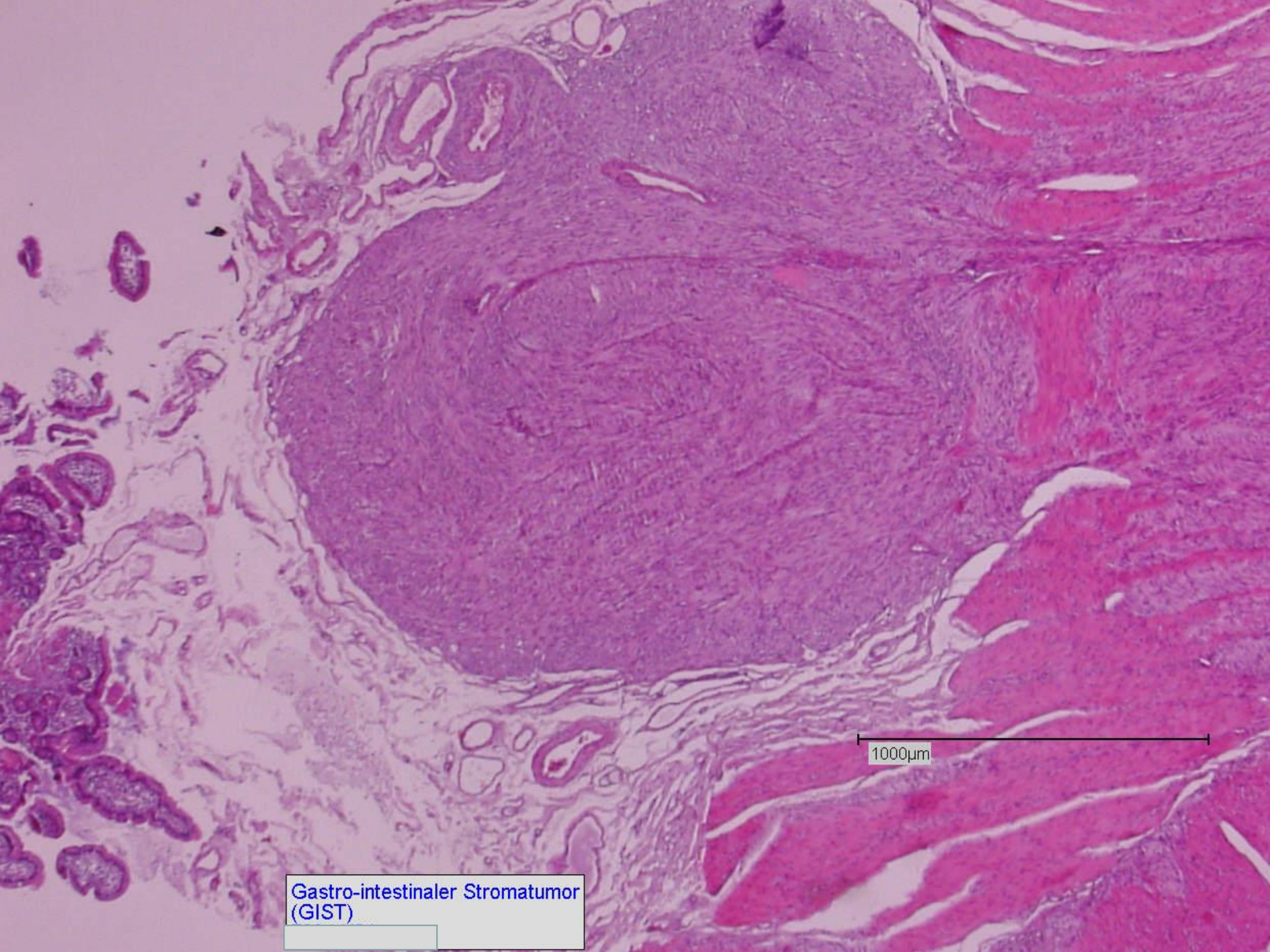


IX 1 IX 3 IX 4 IX 2 + CH



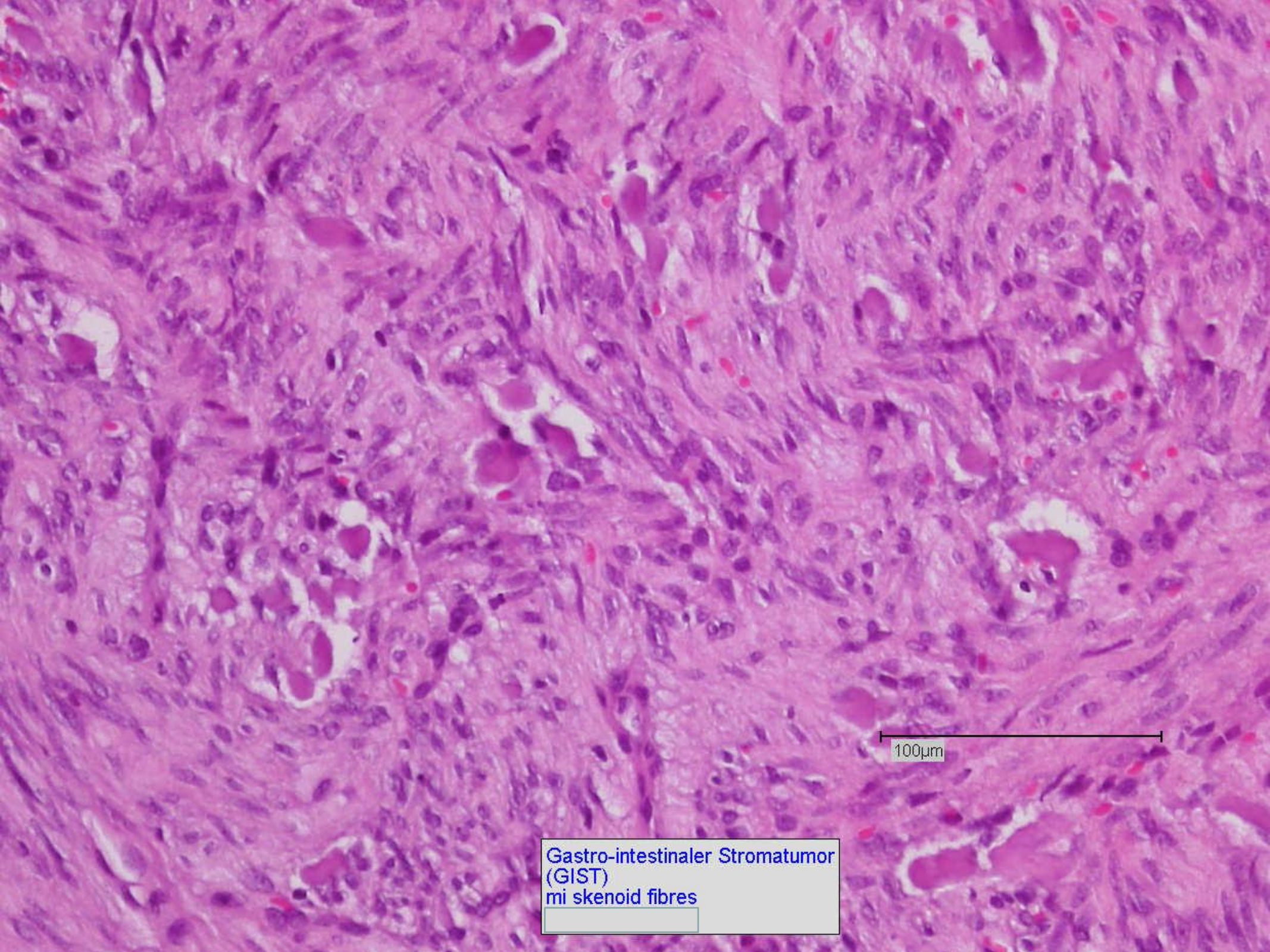
IX 04 IX 04 IX 04 IX Mib1 IX Desmin IX S100 IX SMA  
CD117 ED34 Vim

2004 12 14



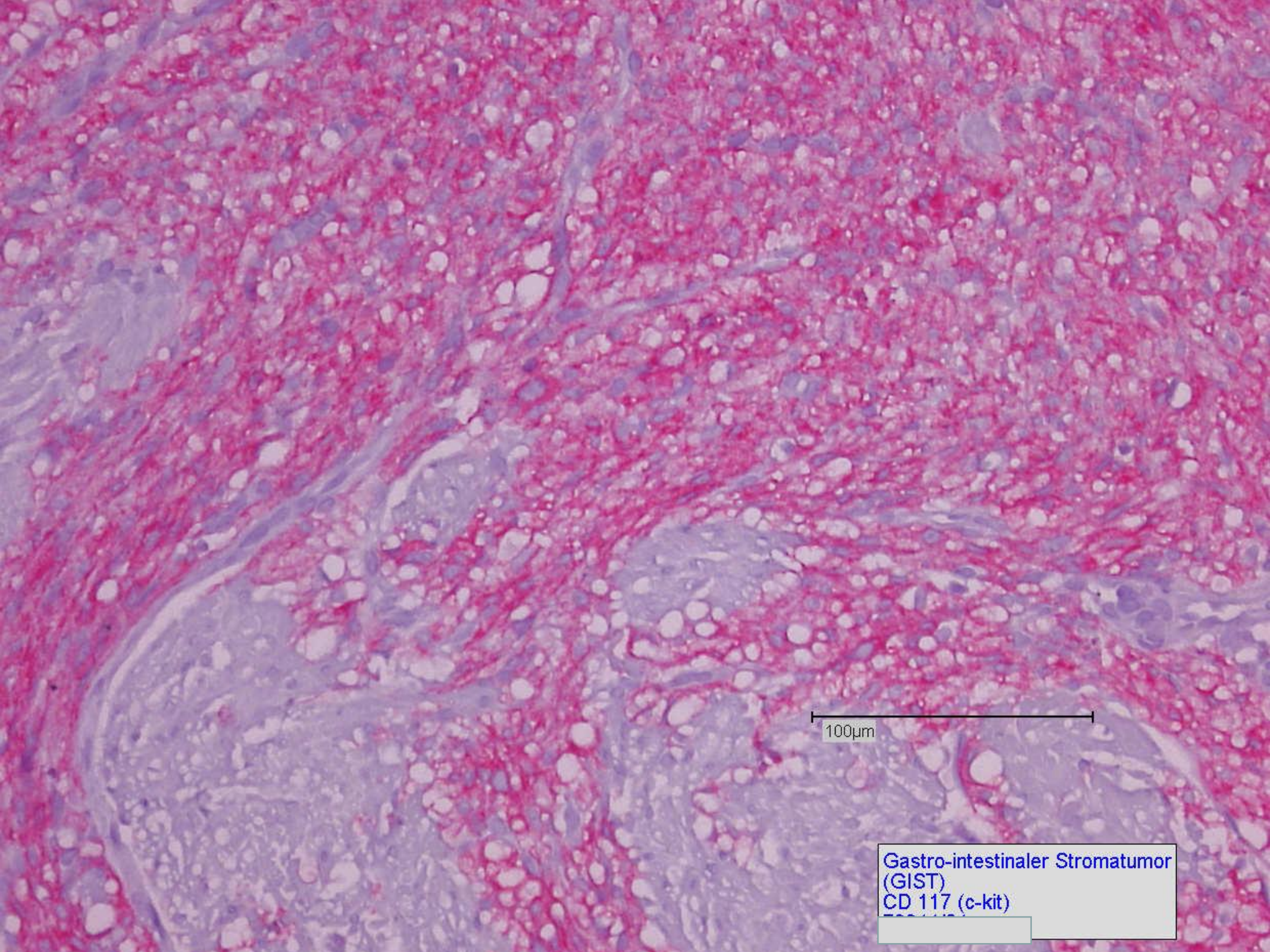
Gastro-intestinaler Stromatumor (GIST)

1000µm



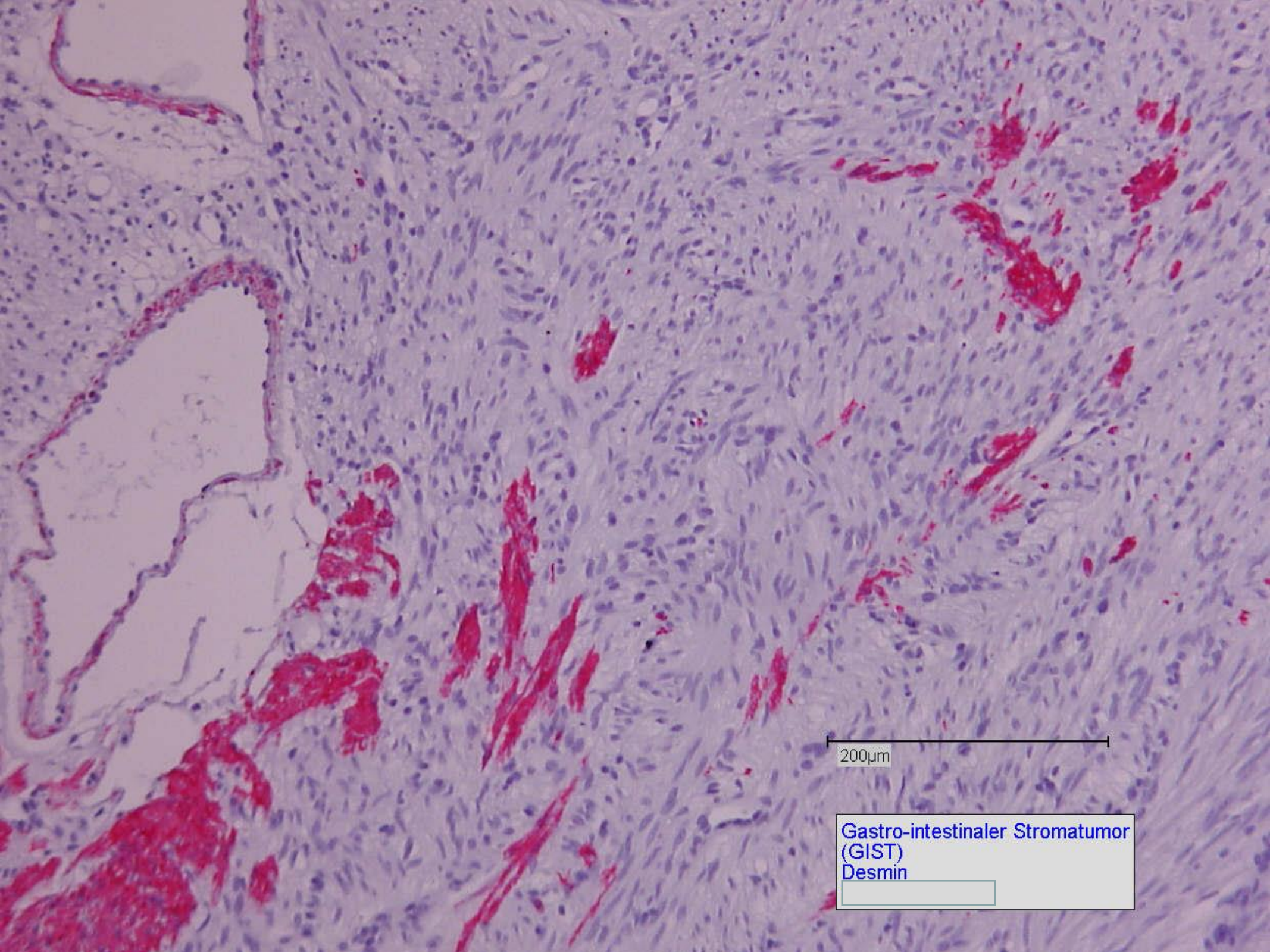
100µm

Gastro-intestinaler Stromatumor (GIST)  
mit Sklenoidfasern



100µm

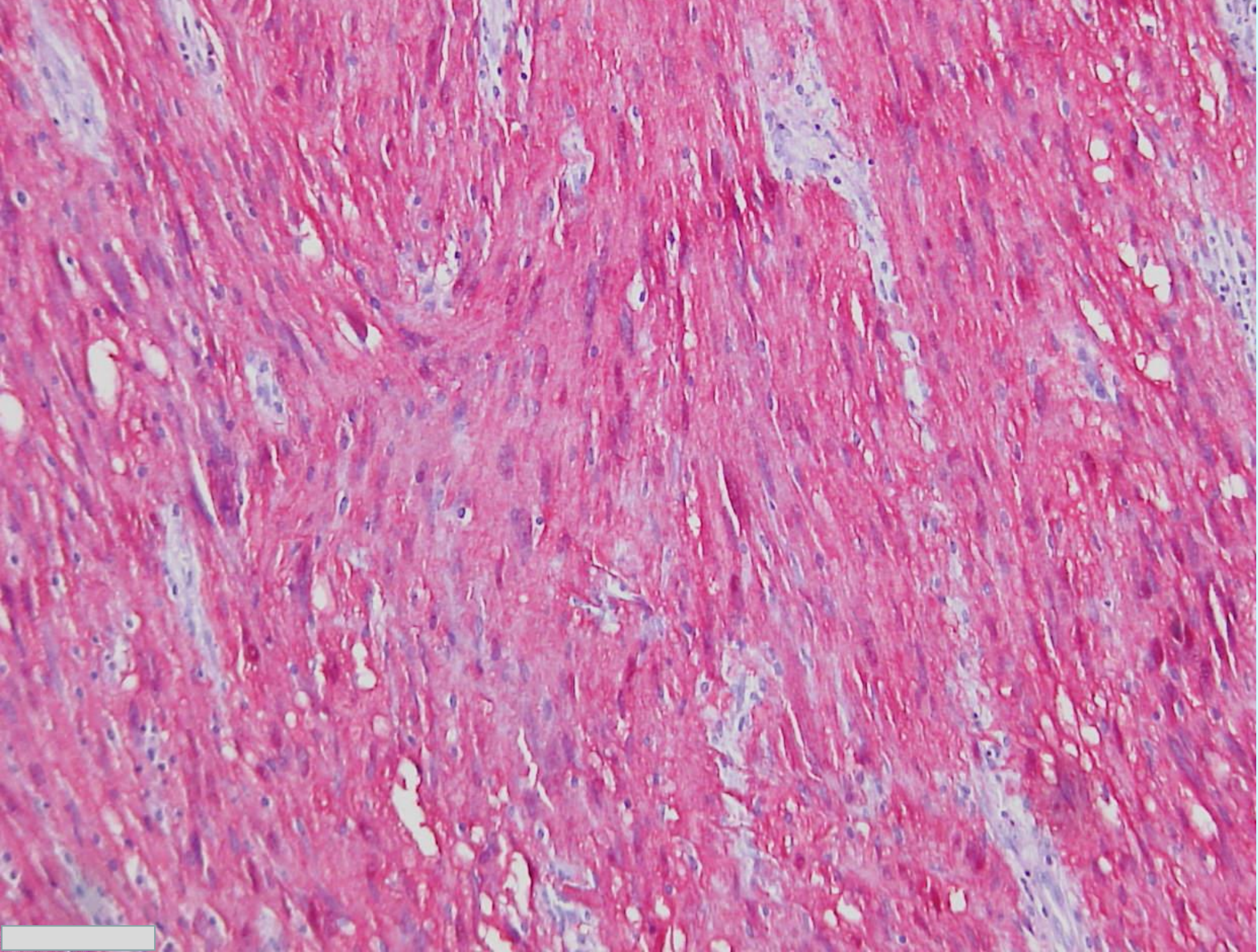
Gastro-intestinaler Stromatumor  
(GIST)  
CD 117 (c-kit)

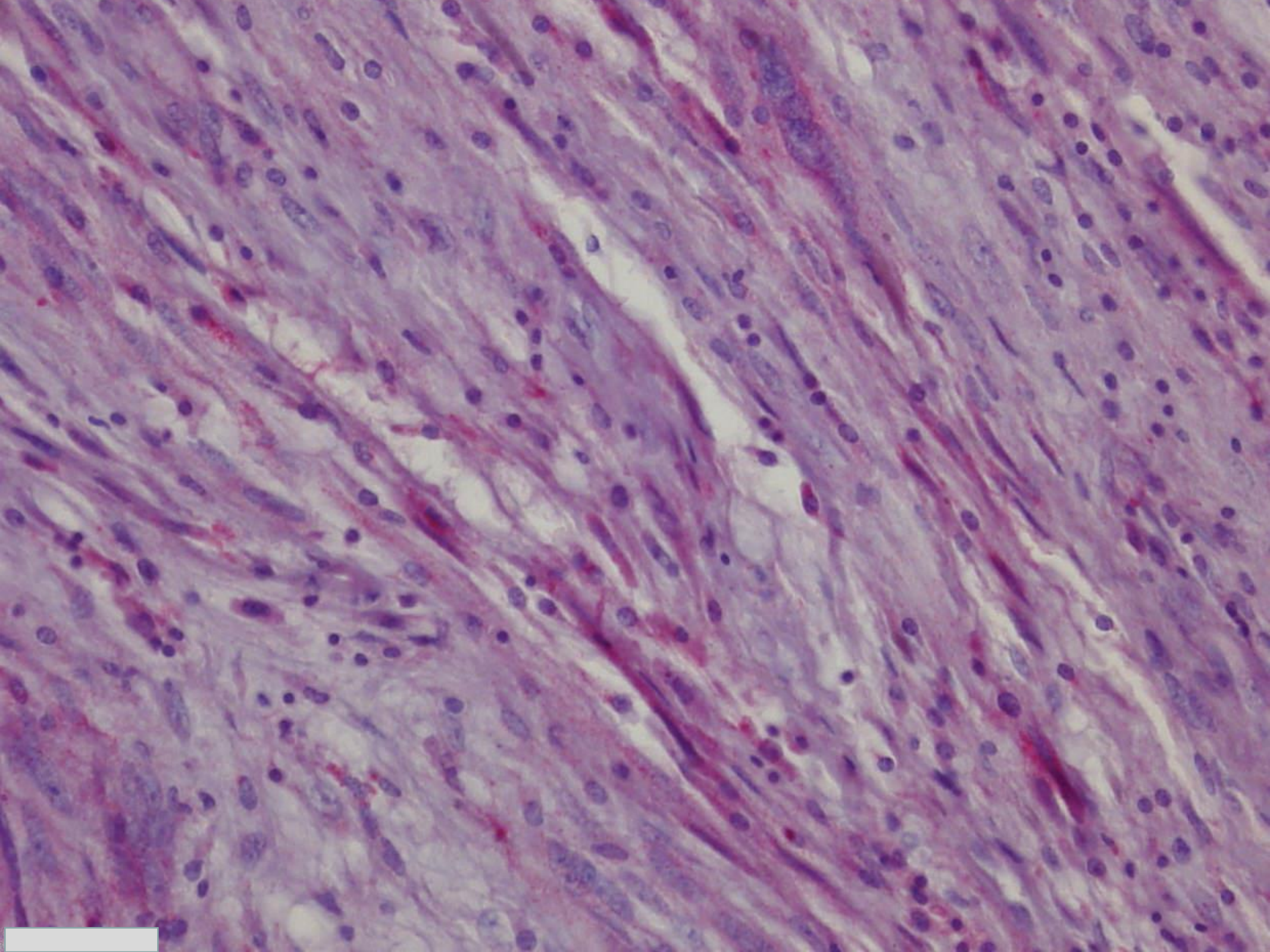


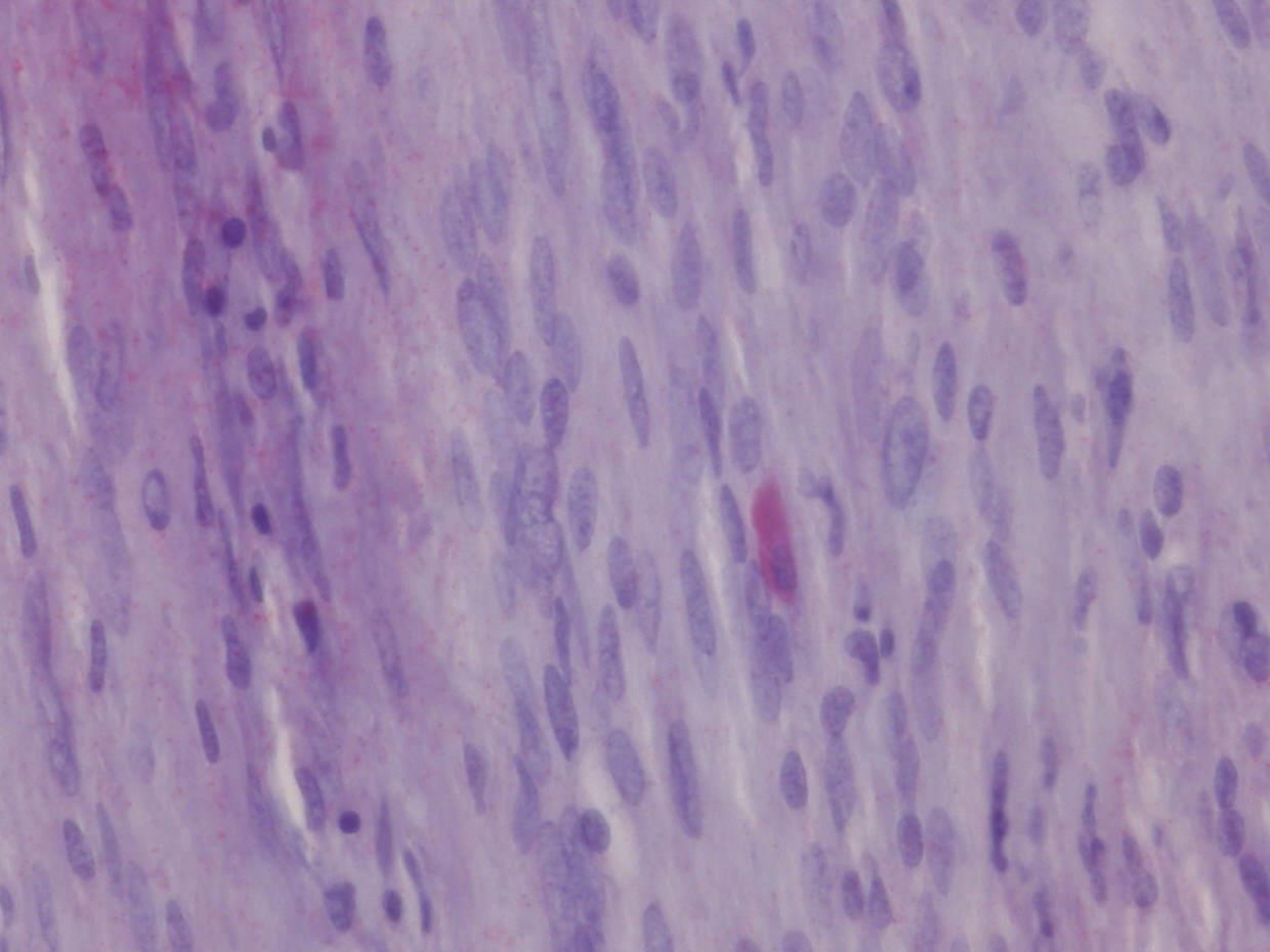
200µm

Gastro-intestinaler Stromatumor  
(GIST)  
Desmin









CD177	CD34	Aktin	Desmin	Mib1	Vimentin	S-100	NF
neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	pos.	pos	pos

Therapie bei

1. c-kit-negativem GIST ?

2. neurogenem Tumor ?

3. wie weit sollte im Einzelfalle die Subtypisierung vorangetrieben werden ?

# Gastrointestinaler Stromatumor (GIST)

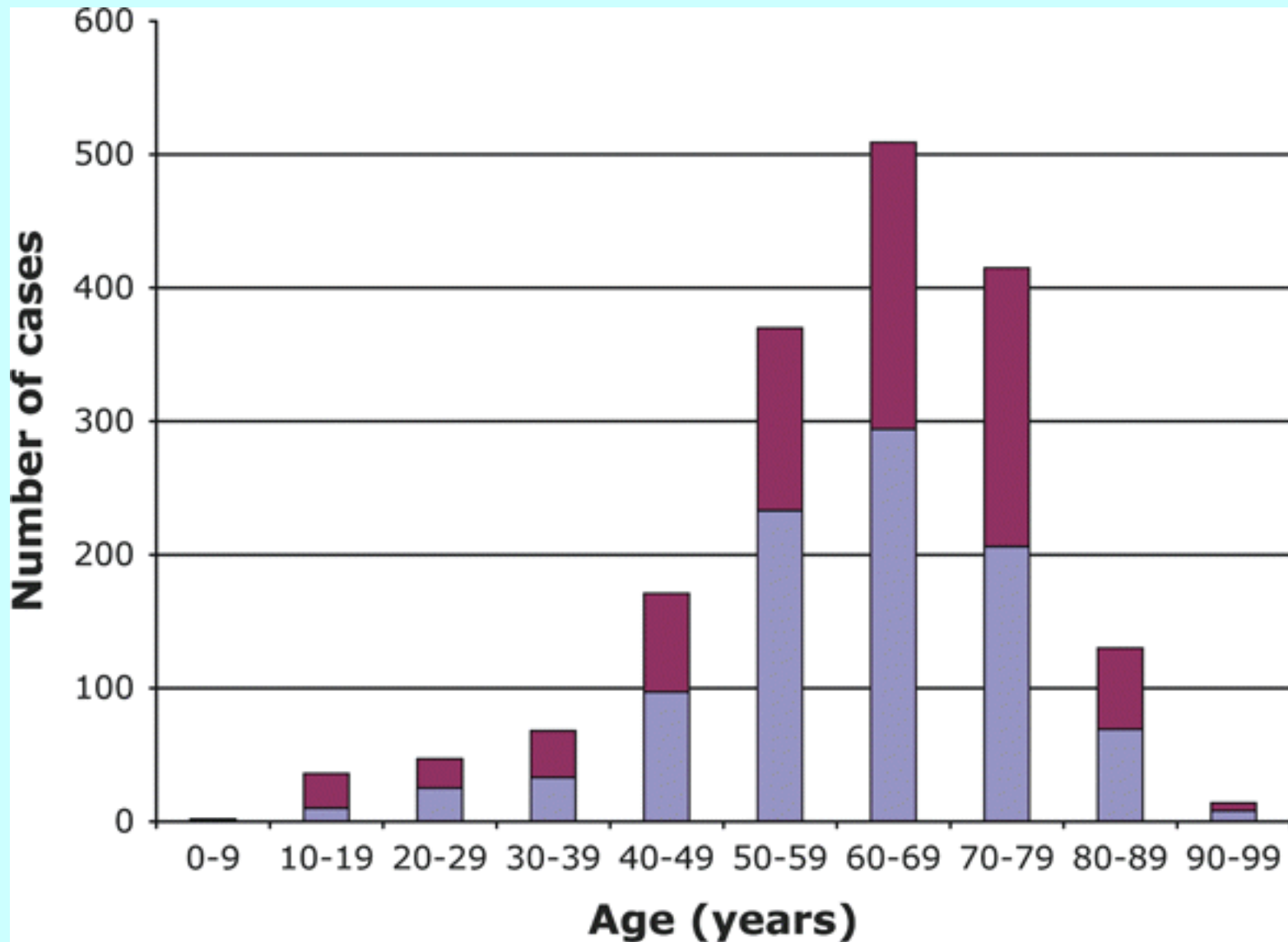
	Vimentin	CD117	CD34	S-100 Protein	SMA
GIST	+++	+++	+++	(+)	(+)

# Gastrointestinaler Stromatumor (GIST)

	Aggressives Wachstumsverhalten
Low risk	0 %
Intermediate risk	56 %
High risk	92 %

# Gastrointestinaler Stromatumor (GIST)

	Tumorgröße	Mitoserate	Proliferations-Index (Mib1)
Low risk	< 5cm	<10/50HPF	< 5 %
Intermediate risk	Ca. 5 cm	Ca. 10/50HPF	5.0 – 6.3 %
High risk	> 5cm	>10/50HPF	> 10 %

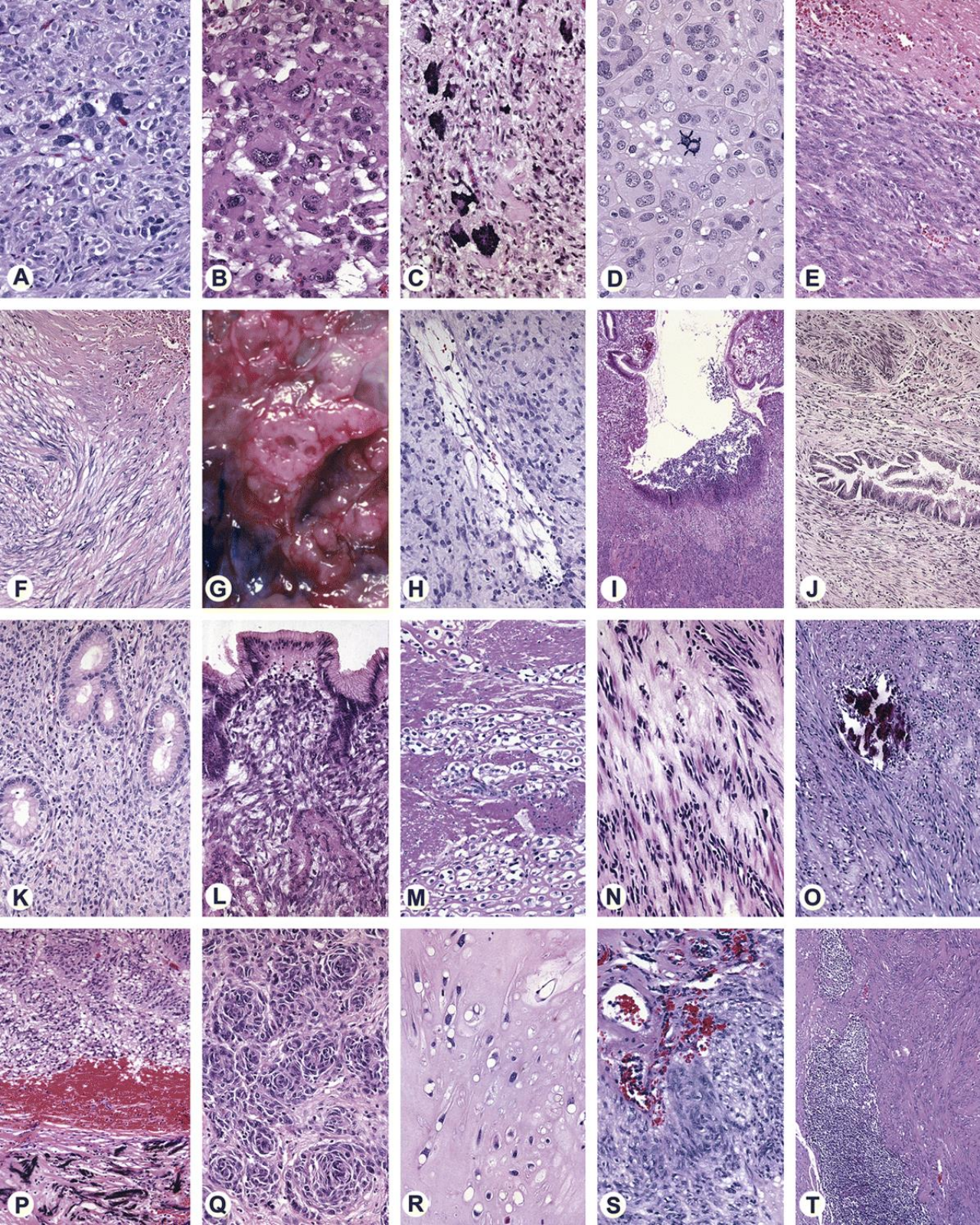


Age and sex distribution of 1763 patients with gastric GISTs (two did not have age specified).  
Blue = males; purple = females.

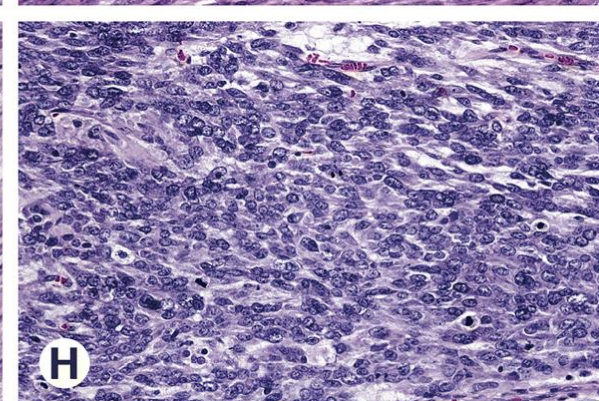
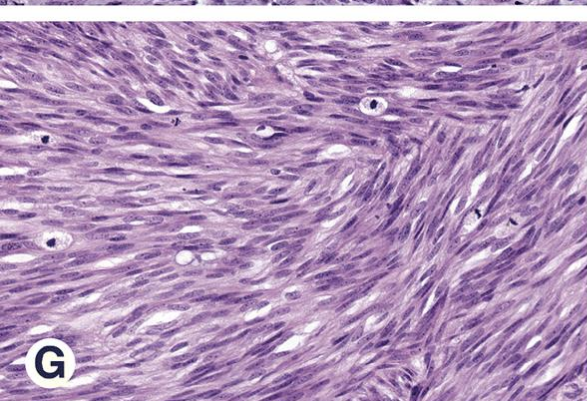
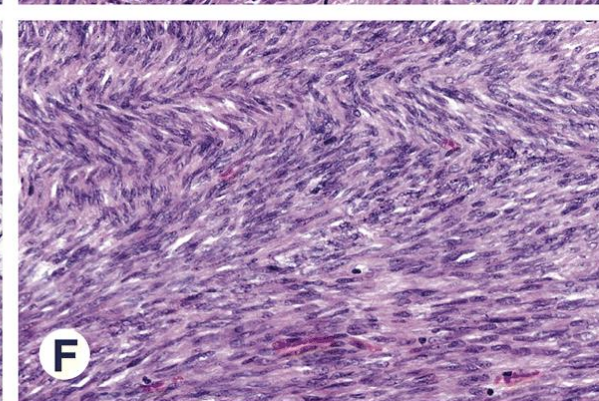
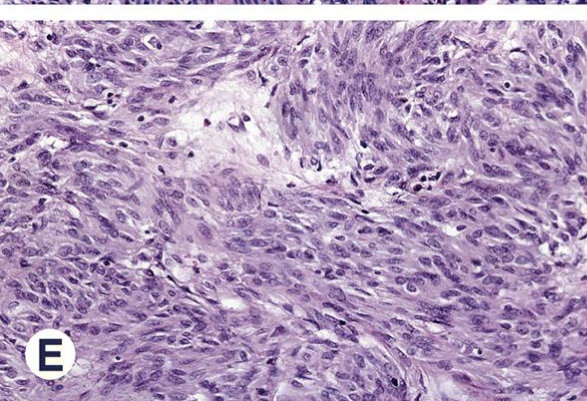
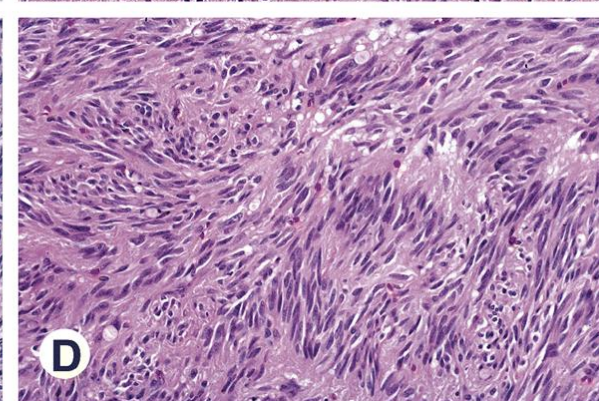
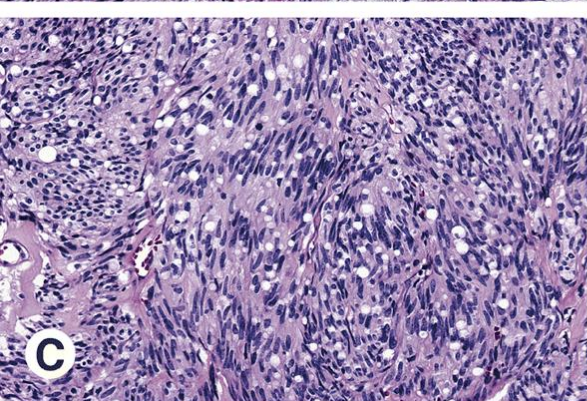
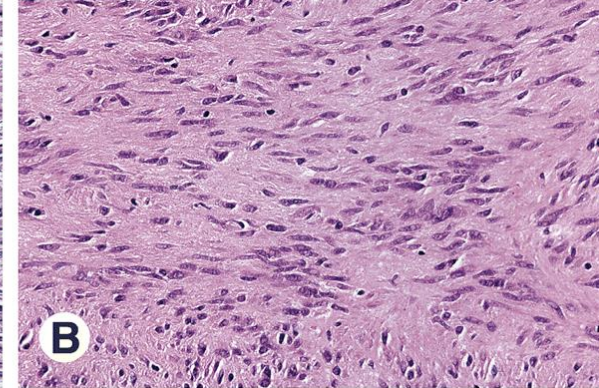
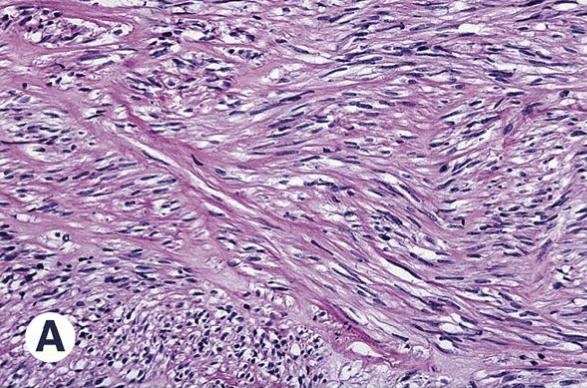


# Gastrointestinale Stromatumore des Magens – histologische Wachstumsmuster

1. 50 % spindelzellig
2. 40 % epitheloid
3. 10 % mischdifferenziert



A=geringe und fokale Atypie  
 B=diffuse und mittlere Atypie  
 C=Mehrkernigkeit  
 D=atypische Mitosen+leichte Atypie  
 E,F= Koagulationsnekrose+sarkomatoides Pattern  
 G,H=Verflüssigungsnekrose  
 I=Schleimhautnekrose  
 J=Epithelregeneration im Tumor  
 K,L=Mukosainvasion  
 M,N=Muskelinvasion  
 O=Kalzifikationen  
 P=Gamna-Gandy-Bodies um Hämorrhagien  
 Q=organoide Kompartments in epitheloiden GISTs  
 R=perinukleäre Vakuolisierungen  
 S=Schwannom-simulierend + Gefäßektasien  
 T=Lymphozyteninfiltrate(wie in Schwannomen)



## **Histologic spectrum of gastric epithelioid GIST:**

A, B, Sclerosing subtype with epithelioid cells embedded in collagenous stroma syncytially without distinctive cell borders.

C, D, Discohesive subtype with cells closely apposed showing distinct cell membranes.

Focal atypia is often present.

E, Hypercellular subtype composed of diffuse sheets of small epithelioid cells.

F, Sarcomatous epithelioid GIST shows back-to-back cells, high nucleocytoplasmic ratio, and moderate diffuse atypia with prominent nucleoli and high mitotic rate.

# Gastrointestinale Stromatumore des Magens

Ungünstige Prognosefaktoren:

1. Sitz in Fundus und ösophago-cardialer Übergang
2. Koagulationsnekrosen (22%)
3. Ulzerationen(40%)
4. Infiltration der Mukosa (3%)

# Gastrointestinale Stromatumore des Magens

„Günstige“ Prognosefaktoren:

1. Sitz im Antrum
2. Immunhistologischer Nachweis von glattem Muskelprotein (sma) und von Desmin
3. Punktmutation in Kit exon

	Negative	Quantification of Positive Cells			Total Tested	Frequency of PD	<i>P</i>	
		<10%	10–30%	>30%				
KIT	62	16	80	535	693	5/41	When negative	NS
CD34	144	32	81	531	788	17/87	When negative	NS
SMA	661	35	52	64	811	7/96	When positive	<0.001
DES	748	23	8	9	788	0/29	When positive	<0.001
S-100	786	5	0	2	793	4/7	When positive	<0.001

NS, not significant.

Immunohistochemical Features of Gastric GISTs and Frequency of Progressive Disease (PD) in Tumors With Unusual Marker Expression Patterns

# Gastrointestinale Stromatumore des Magens – PD (Progressive Disease)

1. Lebermetastasen
2. Intraabdominale Dissemination
3. Extrem selten: Haut-und Weichgewebismetastasen (5 Pat.)  
Knochenmetastasen (4 Pat.)  
Lungenmetastasen (2 Pat.)
4. **Keine Lymphknotenmetastasen** (deshalb Lymphknotendissektion obsolet)

## **Grouping of Tumors by Size and Mitotic Activity :**

- 1) Tumors, 2 cm or less in diameter with 5 or fewer mitoses per 50 HPF
- 2) Tumors >2 cm and not over 5 cm, with 5 or fewer mitoses per 50 HPF
- 3a) Tumors >5 cm and not over 10 cm, with 5 or fewer mitoses per 50 HPF
- 3b) Tumors >10 cm, with 5 or fewer mitoses per 50 HPF
- 4) Tumors 2 cm or smaller and with >5 mitoses per 50 HPF
- 5) Tumors >2 cm and not over 5 cm and with >5 mitoses per 50 HPF
- 6a) Tumors >5 cm and not over 10 cm with >5 mitoses per 50 HPF
- 6b) Tumors >10 cm with >5 mitoses per 50 HPF



The prognosis of gastric GISTs may be better than currently thought. Especially, large tumors with low mitotic activity have a relatively low metastatic rate (12%).

Tumors below 10 cm and with low mitotic activity not exceeding 5/50 HPFs metastasize very rarely (2%-3%)

and, therefore, would not be primary candidates for tyrosine kinase inhibitor treatment.

Based on this study, recurrences are generally surgically curable.

Still, their rarity suggests that the general practice of limited gastric resections, such as wedge resection with clear margins, is acceptable: even simple enucleation of the tumor seemed to be generally curative in this follow-up study. It is also possible that in some cases intragastric recurrence could actually represent another **independent** focus of GIST.

# Maligner gastro-intestinaler Stromatumor des Magens

weiblich geboren 1949  
(Zweiter  
Fall dieser Präsentation)

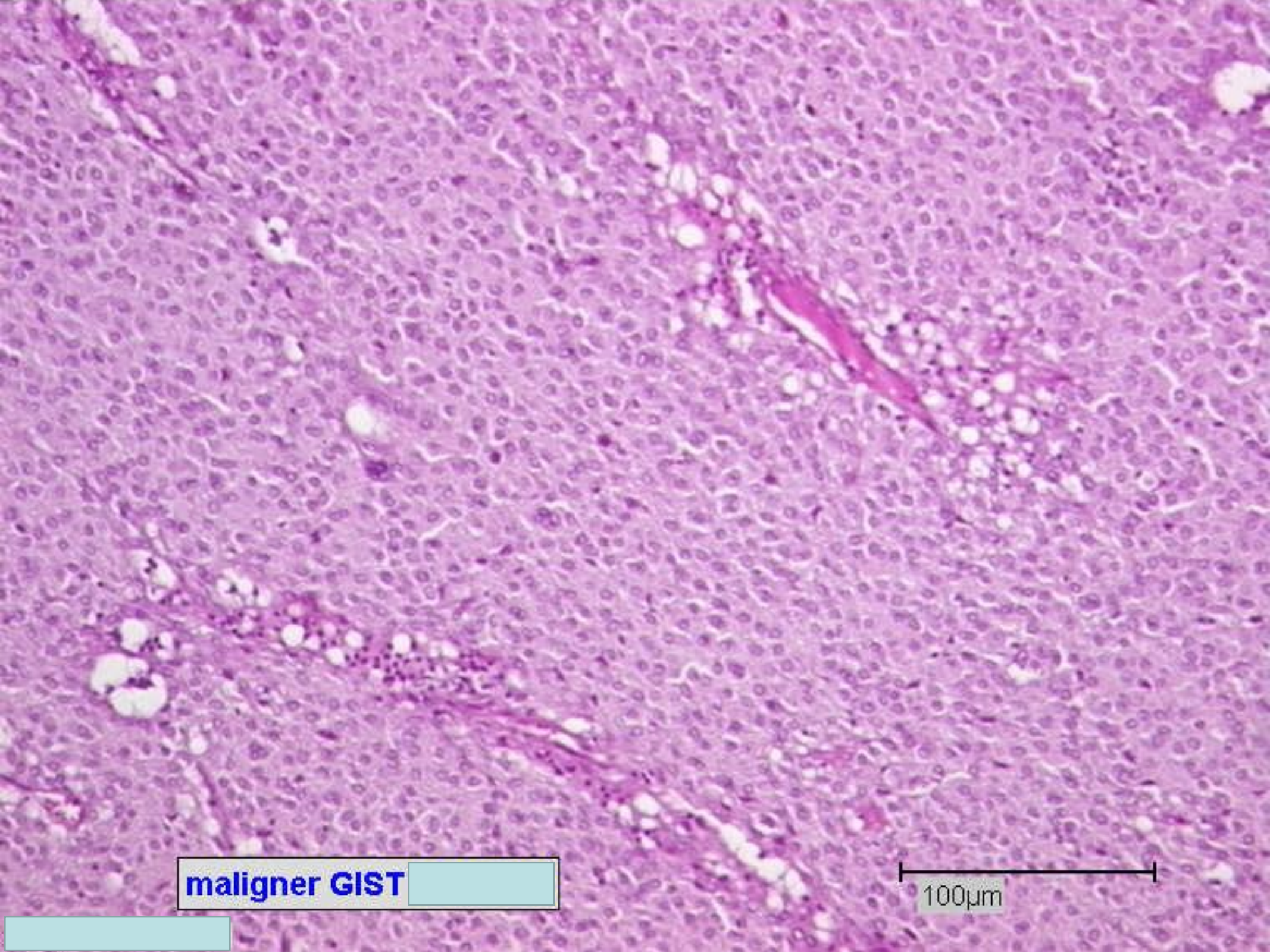
167g schweres ca. 11x 6.5 x 5.0 cm großes relativ glatt begrenztes Op-Präparat knotigen blaß-gelblichen und zystischen Anteilen und 2.0 x 2.0 x 1.5 cm großes Magenwandteilstück

# Maligner gastrointestinaler Stromatumor (maligner GIST)



# Maligner gastrointestinaler Stromatumor (maligner GIST)

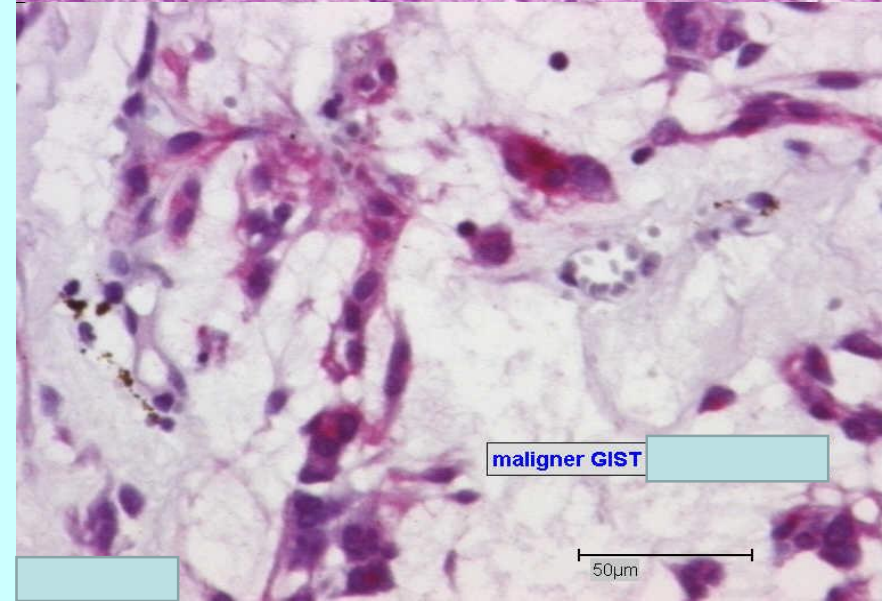
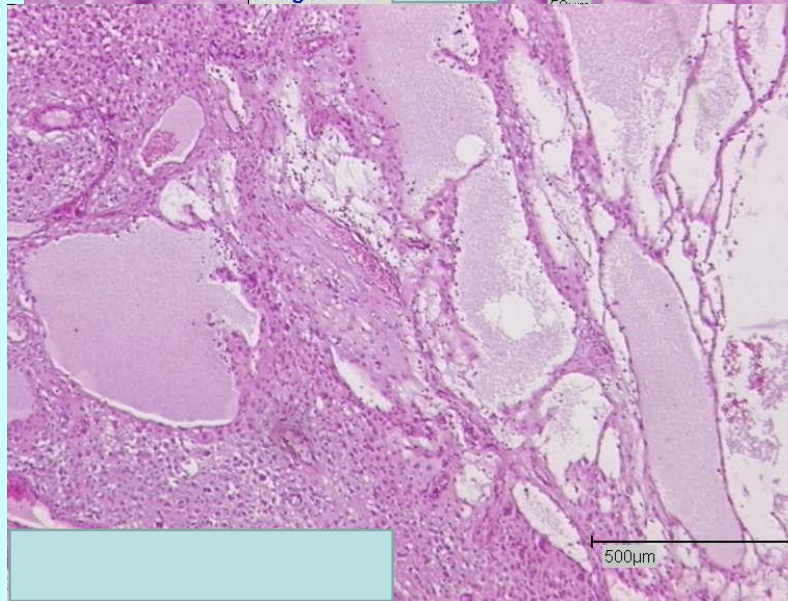
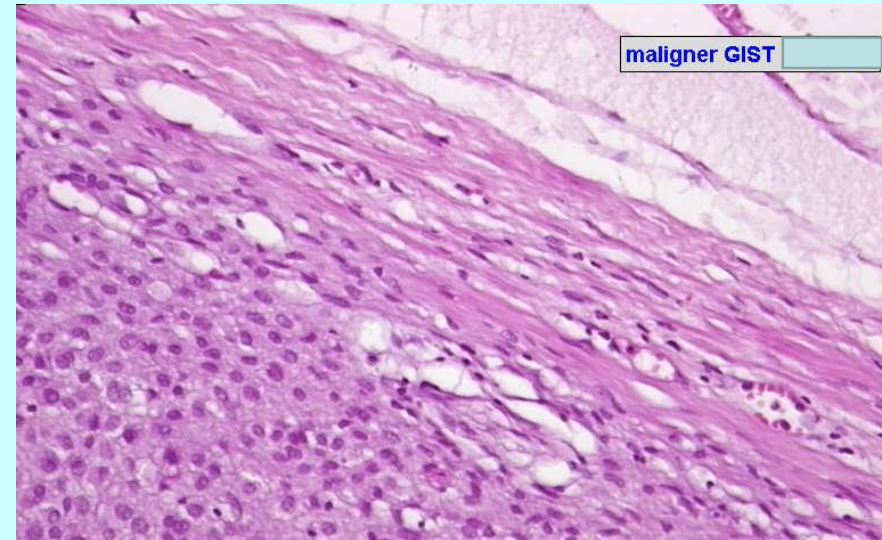
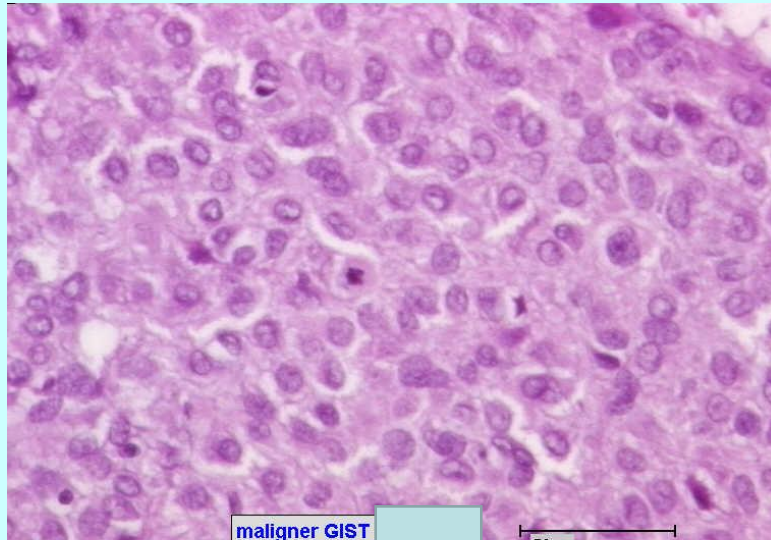




**maligner GIST**

100µm

# Maligner gastrointestinaler Stromatumor (maligner GIST)



# Maligner gastrointestinaler Stromatumor (maligner GIST)

